脂肪干细胞对神经创伤修复的研究进展

刘亚楠[1]路莉[1**]王学习[2]吴勇杰[1] 刘霞[2]

1 兰州大学药理研究所　甘肃兰州 730000

2 兰州大学中西医结合研究所；甘肃省新药临床前研究重点实验室，甘肃兰州 730000

【摘要】在医学上，神经系统对神经损伤的自我修复能力往往有限。因此，探索有效修复损伤神经的方法已经成为近年来研究热点。研究发现脂肪干细胞对各类损伤神经都有一定的修复作用，可作为修复神经损伤的种子细胞。脂肪干细胞不仅具有干细胞的特性而且还具有自身的优点，首先它属于成体细胞，来源于中胚层，具有多种分化的潜能，其次免疫原性较低，易于取材，另外脂肪干细胞移植后的风险较低，因此被认为是修复神经损伤的优秀种子细胞。本文就脂肪干细胞的特性以及脂肪干细胞在神经创伤修复方面的研究进展和存在的问题进行综述。

关键词　脂肪干细胞　生长因子　神经损伤修复

Research Pogress of Adipose Derived Stem Cells on Nerve Injury Repair

Liu Ya-nan[1]Lu Li[1**]Wang Xue-xi[2]Wu Yong-jie[1] Liu Xia[2]

1 Department of Pharmacology，School of Medicine, Lanzhou University, key Laboratory of Preclinical Study for New Drugs of Gansu Province, Lanzhou 73000, Gansu, China

2 Institute of Integrative Traditional and Western Medicine，School of Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 73000, Gansu, China

【Abstract】 In medicine, the ability of the nervous system to repair nerve damage is often limited. In recent years, it has been found that adipose derived stem cells (ADSCs) have repair effects on various types of nerve injury and can be the seed cells for nerve injury repair. Not only being as stem cells, ADSCs also have some exclusive advantages. ADSCs belong to adult cells, which derived from the mesoderm, with multi-lineage differentiation potential, low immunogenicity, easy to gain, low risk after transplantation, thus make them become excellent

基金项目：兰州大学中央高校基本科研业务费专项资金资助（lzujbky-2016-65），兰州市城关区科技计划项目（ 2016-7-8），中央高校基本科研业务费专项资金（lzujbky-2014-214）；作者简介：刘亚楠，1989年，女，硕士研究生。E-mail:liuyn16@lzu.edu.cn。**通讯作者：路莉，副教授，硕士生导师，主要从事神经药理学研究。E-mail:lul@lzu.edu.cn

immunogenicity, easy to gain, low risk after transplantation, thus make them become excellent seed cells for the nerve repair. In this paper, the characteristics of adipose derived stem cells and their research progress and existing problems on nerve injury repair were reviewed.

Key words adipose-derived stem cells growth factor nerve injury repair

神经损伤的成功修复一直是临床外科中的难题，虽然神经系统对损伤本身具有自我修复的能力，但当神经纤维近端或有大段的神经损伤时，近端背根神经节及脊髓前角神经元大量死亡，轴突出现 Wallerian 变性等，以致神经系统的简单修复不能达到效果，受损的神经其功能很难得以恢复。目前这种损伤在临床上最佳的治疗方法是使用自体神经移植，但这会造成捐助部位发生病变，表现为失去感觉和形成瘢痕等症状。即使运用高端的显微手术操作也不能对损伤的神经进行全面修复。近年来探索治疗神经损伤的新方法包括雪旺细胞（Schwann，SCs ）、间充质前体细胞、嗅鞘细胞和脂肪干细胞等的细胞移植来修复。其中脂肪干细胞相对于其他细胞在对修复神经具有更好的优势，脂肪干细胞本身的特性使其成为修复神经损伤的理想的种子细胞。因此对脂肪干细胞修复神经方面的研究成为热点，脂肪干细胞为治疗神经损伤带来了希望。

1 脂肪干细胞的生物学特性

2001 年，Zuk 等科学家建立了脂肪组织来源的干细胞（adipose-derived stem cells，ADSCs)的分离方法[1,2]，目前对脂肪干细胞的提取仍是通过胶原酶消化法进行分离，大鼠经麻醉后酒精消毒，取腹股沟处脂肪组织，磷酸盐缓冲液清洗后剪碎，经胶原酶消化，离心、过滤弃上清后用高糖 DMEM 培养基（含 FBS，双抗）进行培养。脂肪干细胞已经被证实具有较好的生物学特性：(1) 脂肪干细胞来源于中胚层，是成体干细胞，可向其他中胚层的细胞分化。实验证实 ADSCs 具有多向分化潜能特性，在特定的培养基中可以向成骨细胞、成肌纤维细胞、星形胶质细胞和神经细胞等分化[1,3-5]。(2) 脂肪组织是人体储存量最大、最易于取材应用的组织，对供者损伤小，并且 ADSCs 具有遗传稳定性，成瘤危险性低，免疫原性低，体外扩增迅速等特点，这些特点使得 ADSCs 为干细胞移植修复神经损伤提供了广阔的前景[2]。(3) 在体外培养的 ADSCs 能表达 CD_{195}, STRO-1, CD_{117}, CD_{111} 等一些干细胞通用的标志性分子。而且已经证实 ADSCs 在体外诱导，可分化为雪旺细胞 (即分化型 ADSCs，dADSCs)，细胞由

扁平形变成细长的纺锤形，并表达 S-100、P75 雪旺细胞特征性表型分子[6]。将诱导后的 ADSCs 与脊髓背根(DGR)神经元共培养，ADSCs 可促进 DRG 神经元轴突生长，并形成髓鞘[7,8]，说明诱导后的 ADSCs 具有雪旺细胞的表型和功能。(4) ADSCs 的旁分泌效应能分泌神经生长因子和细胞生长因子等神经损伤修复所需要的重要的生长因子。

2 脂肪干细胞对神经损伤修复的研究近况

脂肪干细胞较高的生物学特性，并且具有干细胞的特征，可以分化为神经元细胞。有大量的文献报道脂肪干细胞可以分化为多种类型的神经元，如周围神经系统中的坐骨神经，面神经和海绵体神经等，中枢神经系统（central nervous system， CNS）中的多巴胺神经，脊髓神经和海马神经等，研究发现 ADSCs 对修复周围神经和中枢神经的损伤都有修复作用。因此 ADSCs 成为实验和临床对神经损伤修复最具前景的干细胞。ADSCs 是进行神经移植治疗神经系统疾病的的理想“种子”。

2.1 周围神经损伤的修复

周围神经的再生和修复实质上是轴突的再生和修复而SCs在其中发挥重要作用[9]。神经受损后，远侧端轴突和髓鞘膨胀、溃解成碎片，发生Wallerian 变性，此时雪旺细胞可帮助巨噬细胞清除退变的髓鞘碎屑，而后雪旺细胞发生增殖、迁移，在轴突前方形成Büngner带，桥联神经缺损区，诱导轴突再生，并包绕轴突形成髓鞘，完成神经修复[10, 11]。大量研究已证实移植雪旺细胞能加快神经再生，促进功能恢复[10,12]。但是，雪旺细胞体外培养来源有限，周期长，易受成纤维细胞污染，很难达到治疗所需数量，临床应用受到限制[13]。

脂肪干细胞在修复神经创伤方面的研究为治疗该疾病提供了一个全新途径。损伤小鼠坐骨神经，静脉注射ADSCs，可以显著促进坐骨神经轴突生长，减轻炎症反应[15]。将ADSCs注射到胶原[15]、硅胶[16,17]、PCL[18]、丝纤蛋白/胶原[19]等不同材料的神经导管中，移植到大鼠坐骨神经10mm缺损处，术后2、6、8周，移植ADSCs组的大鼠坐骨神经再生的轴突长度显著长于对照组，行走步态、肌肉重量、神经传导速度也较对照组明显改善[16,19-21]。利用miRNA-34a过表达的ADSCs，移植到坐骨神经损伤的大鼠中，可以促进大鼠损伤区的神经再生，并且损伤的坐骨神经不但恢复而且神经的连续性和功能得到加强[22]。说明ADSCs是进行神经移

植的优秀“种子”。

在面神损伤区经，诱导后的 ADSCs 能够发挥类似 SCs 的潜能，有助于面神经损伤后的再生。在面瘫的大鼠模型中移植诱导后的人的脂肪干细胞，术后 4 周观察检测，诱导后的 ADSCs 组与 SCs 组一样对面神经具有修复作用，ADSCs 可以促进面神经再生[23]，并且通过调节脂肪干细胞内核苷酸和核苷酸类似物的活性及含量提高其增殖率[24]。此外，ADSCs 对在海绵体神经损伤也有修复作用。海绵体内注射 ADSC 可改善勃起功能，修复神经，并矫正阴茎纤维化。ADSCs 的旁分泌效应是海绵体神经修复的主要机制。在海绵体损伤的大鼠模型中注射由 5-乙炔基-2-脱氧尿苷标记的 ADSC，28 天后，通过测定海绵体内压（ICP）评估所有大鼠的勃起功能。ADSC 在体外稳定分泌可检测色素上皮衍生因子（PEDF）。当海绵体神经损伤时检测的 PEDF 的量减少，ADSCs 组比对照组的 ICP 显着增加，而且 ADSCs 组阴茎背神经中的神经元一氧化氮合酶和 S-100 表达以及阴茎组织中的平滑肌含量与胶原比例显着增加。脂肪干细胞能修复海绵体神经，纠正阴茎纤维化，改善勃起功能[25]。Jeon.SH[26]使用人类脂肪干细胞(h-ADSCs)治疗大鼠前列腺术后勃起功能障碍，发现 h-ADSCs 显著增加β-海绵体神经III微管蛋白的表达，降低海绵体神经凋亡，修复损伤的海绵体神经，对前列腺切除术后的大鼠的勃起功能有恢复的作用。因此 ADSCs 能够作为外周神经损伤治疗的潜在资源。

2.2 中枢神经损伤修复

当 CNS 损伤后如果不及时修复就会引起神经细胞死亡，ADSCs 对损伤的中枢神经（CN）具有一定的修复作用。其修复机制还不清楚，可能是：(1)ADSCs 移入 CN 后能分化为 SCs 并增殖迁移，分泌神经营养因子、细胞外基质成分以及多种细胞粘附分子，促进损伤区神经轴突再生以及功能恢复[27]。(2)成年的大脑受损后不具备自身修复的功能也不能形成新的神经元细胞，ADSCs 在一定条件下可以分化神经细胞和星形胶质细胞。(3)ADSCs 通过旁分泌效应可以修复神经病变。经尾静脉注射 ADSCs 至外伤性脑损伤的大鼠中发现[28]，ADSCs 在中枢神经系统中可存活，大量聚集在损伤的大脑皮质中，并使受损的脑组织分泌胶质细胞源性神经营养因子，脑源性神经营养因子，从而促进大鼠神经功能恢复。Li Xin[29]等将 ADSCs 静脉注射至脑缺血模型的大鼠中，发现明显减轻了大鼠的神

经功能缺损症状，脑组织水含量亦明显降低。对创伤性脑损伤的大鼠模型中移植ADSCs，控制皮层的影响，通过组织学和免疫组化学检测细胞分布，在损伤区神经元细胞密度较大，海马区神经再生能力增强，并且创伤性脑损伤后的运动功能得以改善[30]。此外，研究发现 ADSCs 不仅可以通过移植的方式修复 CN 损伤，也可以通过 ADSCs 的旁分泌效应分泌的生长因子改善神经干细胞病变，修复神经损伤。神经干细胞位于成年大脑的脑室下区和海马齿状突，在成年期可分化为神经细胞，脂肪干细胞的提取物对神经干细胞的影响，发现脂肪干细胞提取物可促进神经干细胞的增殖，分化和神经再生[31]。创伤性脑损伤的大鼠模型中注射脂肪干细胞的外排体，30 天后检测大鼠脑内生长因子的表达以及神经神经元的凋亡，与对照组相比 ADSCs 的外排体的治疗显著促进创伤性脑损伤后的神经功能的恢复。表明 ADSCs 的外排体同样可促进脑外伤后神经功能的恢复，这将为临床提供一种新的更安全的创伤性脑损伤治疗手段[32]

帕金森（PD）和抑郁症是临床常见的两种神经退行性疾病。低血压和记忆功能丧失是 PD 的两种非运动性症状，主要是由海马和脑室区域的多巴胺能神经退化引起的。ADSCs 可以促进多巴胺能神经再生并且增加外周抗炎细胞因子调节炎性微环境。Anne Schwerk[33]等移植 ADSCs 到半 PD 大鼠模型中，6 个月后在ADSCs 移植组可检测到 ADSCs 分泌的神经营养因子，海马和脑室下的多巴胺能神经增加，抗炎因子含量升高，认知功能得到改善。抑郁症是一种严重的精神疾病，研究发现：抗抑郁药帕罗西汀可以使 ADSCs 增殖并且诱导分化为海马神经，从而改善抑郁症中海马神经萎缩的症状，促进海马神经再生[34]。

脊髓损伤（spinal cord injury，SCI）是一种毁灭性的神经损伤，导致功能缺陷和死亡，SCI 的病理生理学是复杂的，目前神经组织工程为治疗 SCI 提供了巨大前景，并且在实验研究中取得了很大成功。降钙素基因相关肽（CGRP）促进神经元募集和神经源性活动，成年大鼠的 ADSCs 上的 CGRP 基因过表达，其可刺激干细胞，促进神经分化并增强体外神经源性能力，促进 SCI 的愈合[35]。在犬脊髓神经受损模型中移植 ADSCs，发现 ADSCs 在能向星形胶质细胞、少突细胞及神经元分化等，修复脊髓神经区的损伤，改善脊髓神经功能[36]。赵勇[37]等将由 ADSCs 经诱导获得的神经细胞注射移植至脊髓损伤的小鼠模型内，用来治疗脊髓损伤并成功修复了脊髓损伤区。静脉注射诱导后的 ADSCs 对脊髓神经损

伤的大鼠也具有同样的 ADSCs 可迁移至损伤区域，并分化为神经细胞，修复损伤部位，提高运动功能[38]。

由此可见，ADSCs 具有修复损伤神经，恢复神经功能的作用，从而为 ADSCs 中枢神经和外周神经等的损伤治疗提供新的理论方法。

3　ADSCs 诱导神经再生的研究现状以及展望

ADSCs是神经损伤修复的理想细胞，具有自我更新能力强，扩增速率高，并可多向分化；此外，ADSCs取材简单，对供体区的创伤很小，也不存在移植后免疫排斥反应，故无需使用免疫抑制剂，同时不会涉及伦理问题，为临床上移植干细胞修复神经损伤提供了广阔的前景。ADSCs可促进神经再生，促进神经损伤后功能恢复，但这种方法依然在探索阶段，许多问题不明确：

(1) 移植细胞未分化型ADSCs(uADSCs)和分化型ADSCs(dADSCs即SC样细胞)孰优孰劣？从细胞获得的角度讲，ADSCs在体外扩增迅速，uADSCs 易得，而dADSCs需要uADSCs经过2周PGF、bFGF、GGF、FSK的诱导分化才能得到。选用uADSCs 可有效缩短神经移植等待时间。无论uADSCs 还是dADSCs体内移植后均可分泌神经营养因子BDNF、NGF、GDNF，促进轴突再生[39,40]。究竟是uADSCs经体内损伤环境刺激后分化为dADSCs发挥作用，还是其直接作用并不清楚[39]。有学者比较了dADSCs与uADSCs在神经移植中的作用区别，发现dADSCs分泌BDNF、NGF、GDNF的含量高于uADSCs，诱导轴突生长能力也强于uADSCs[41]。但也有学者发现在神经髓鞘直径及厚度形成方面，uADSCs较dADSCs 有优势[19]。

(2) ADSCs促轴突再生，髓鞘形成的机制是什么？神经再生机制复杂，参与分子众多，ADSCs促轴突再生的具体机制仍是未知。当前研究达成的共识是：ADSCs分泌神经营养因子是其促进神经再生的重要环节[40,42,43]。ADSCs在体内、外均可分泌BDNF（脑源性神经营养因子)、GDNF(胶质源性神经营养因子)、CNTF（睫状神经营养因子)、bFGF(碱性成纤维细胞生长因子)、IGF-1(胰岛素生长因子1)、NGF(神经生长因子)、NT(神经营养蛋白)-3和NT-4[44]。增加BDNF等神经营养因子的分泌功能，神经轴突生长加快，与髓鞘形成的相关蛋白MAP、P0、PMP22表达量也相应增多，并抑制凋亡相关分子Caspase3、Bax、c-JUN的表达[41]。但不同的神经营养因子对髓鞘形成作用不同。如BDNF促进髓鞘的形成，而NT-3

则通过NT3受体TrkC抑制髓鞘形成[45]。

对于ADSCs移植后究竟是如何发挥作用以及促进轴突再生的机制是什么，这些问题迄今为止仍没有定论。另外，虽然ADSCs成瘤的风险低，但对其移植体内后的安全性仍需要确切的检测。此外，ADSCs诱导神经再生相关的研究都是在动物模型基础上，移植人体后的效果与在动物模型上是否一致也是要进一步实验研究。最后，ADCSs是经体外培养后移植到体内从而修复神经损伤的，那么哪一种移植方式才能使ADSCs修复损伤的神经达到最佳疗效也是未知的。总之，ADSCs的研究才起步，其对修复神经损伤这条路还很长，还需要大量的实验研究和探索。

参考文献

[1] Zuk P A, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies[J]. Tissue engineering, 2001, 7(2): 211-228.

[2] Prockop D J. Stem cell research has only just begun[J]. Science, 2001, 293(5528): 211-212.

[3] Rozila I, Azari P, Munirah S, et al. Differential osteogenic potential of human adipose‐derived stem cells co‐cultured with human osteoblasts on polymeric microfiber scaffolds[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2016, 104(2): 377-387.

[4] Zhao Y, Jiang H, Liu X, et al. Neurogenic differentiation from adipose-derived stem cells and application for autologous transplantation in spinal cord injury[J]. Cell and tissue banking, 2015, 16(3): 335-342.

[5] Alipour F, Parham A, Mehrjerdi H K, et al. Equine adipose-derived mesenchymal stem cells: phenotype and growth characteristics, gene expression profile and differentiation potentials[J]. Cell J (Yakhteh), 2015, 16(4).

[6] Faroni A, Terenghi G, Reid A J. Adipose-derived stem cells and nerve regeneration: promises and pitfalls[J]. Int Rev Neurobiol, 2013, 108(1): 121-136.

[7] Summa P G, Kalbermatten D F, Raffoul W, et al. Extracellular matrix molecules enhance the neurotrophic effect of Schwann cell-like differentiated adipose-derived stem cells and increase cell survival under stress conditions[J]. Tissue Engineering Part A, 2012, 19(3-4): 368-379.

[8] Han I H, Sun F, Choi Y J, et al. Cultures of Schwann–like cells differentiated

from adipose‐derived stem cells on PDMS/MWNT sheets as a scaffold for peripheral nerve regeneration[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2015, 103(11): 3642-3648.

[9] Salzer J L. Schwann cell myelination[J]. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 2015, 7(8): a020529.

[10] Grove M, Brophy P J. FAK is required for Schwann cell spreading on immature basal lamina to coordinate the radial sorting of peripheral axons with myelination[J]. Journal of Neuroscience, 2014, 34(40): 13422-13434.

[11] Glenn T D, Talbot W S. Signals regulating myelination in peripheral nerves and the Schwann cell response to injury[J]. Current opinion in neurobiology, 2013, 23(6): 1041-1048.

[12] Susuki K, Raphael A R, Ogawa Y, et al. Schwann cell spectrins modulate peripheral nerve myelination[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011, 108(19): 8009-8014.

[13] Zack-Williams S D L, Butler P E, Kalaskar D M. Current progress in use of adipose derived stem cells in peripheral nerve regeneration[J]. World journal of stem cells, 2015, 7(1): 51.

[14] Marconi S, Castiglione G, Turano E, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells systemically injected promote peripheral nerve regeneration in the mouse model of sciatic crush[J]. Tissue Engineering Part A, 2012, 18(11-12): 1264-1272.

[15] Carriel V, Garrido-Gómez J, Hernández-Cortés P, et al. Combination of fibrin-agarose hydrogels and adipose-derived mesenchymal stem cells for peripheral nerve regeneration[J]. Journal of neural engineering, 2013, 10(2): 026022.

[16] Suganuma S, Tada K, Hayashi K, et al. Uncultured adipose-derived regenerative cells promote peripheral nerve regeneration[J]. Journal of Orthopaedic Science, 2013, 18(1): 145-151.

[17] Orbay H, Uysal A C, Hyakusoku H, et al. Differentiated and undifferentiated adipose-derived stem cells improve function in rats with peripheral nerve gaps[J].

Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2012, 65(5): 657-664.

[18] Reid A J, Sun M, Wiberg M, et al. Nerve repair with adipose-derived stem cells protects dorsal root ganglia neurons from apoptosis[J]. Neuroscience, 2011, 199: 515-522.

[19] Xu Y, Zhang Z, Chen X, et al. A silk fibroin/collagen nerve scaffold seeded with a co-culture of Schwann cells and adipose-derived stem cells for sciatic nerve regeneration[J]. PloS one, 2016, 11(1): e0147184.

[20] Kim D Y, Choi Y S, Kim S E, et al. In vivo effects of adipose-derived stem cells in inducing neuronal regeneration in Sprague-Dawley rats undergoing nerve defect bridged with polycaprolactone nanotubes[J]. Journal of Korean medical science, 2014, 29(Suppl 3): S183-S192.

[21] Hsueh Y Y, Chang Y J, Huang T C, et al. Functional recoveries of sciatic nerve regeneration by combining chitosan-coated conduit and neurosphere cells induced from adipose-derived stem cells[J]. Biomaterials, 2014, 35(7): 2234-2244.

[22] He X, Ao Q, Wei Y, et al. Transplantation of miRNA‐34a overexpressing adipose‐derived stem cell enhances rat nerve regeneration[J]. Wound Repair and Regeneration, 2016, 24(3): 542-550.

[23] 李阳.人脂肪间充质干细胞向雪旺细胞的诱导分化及对外周面神经损伤修复的实验研究[D]. 北京：北京协和医学院, 2013.

Li Y, Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Differentiate into Functional Schwann Cells and Promote Peripheral Facial Nerve Regeneration [D] Beijing: Peking Union Medical College, 2013

[24] Roszek K, Makowska N, Czarnecka J, et al. Canine Adipose‐Derived Stem Cells: Purinergic Characterization and Neurogenic Potential for Therapeutic Applications[J]. Journal of cellular biochemistry, 2017, 118(1): 58-65

[25] Chen X, Yang Q, Zheng T, et al. Neurotrophic effect of adipose tissue-derived stem cells on erectile function recovery by pigment epithelium-derived factor secretion in a rat model of cavernous nerve injury[J]. Stem cells international, 2016(2):1-12.

[26] Jeon S H, Shrestha K R, Kim R Y, et al. Combination therapy using human adipose-derived stem cells on the cavernous nerve and low-energy shockwaves on the corpus cavernosum in a rat model of post-prostatectomy erectile dysfunction[J]. Urology, 2016, 88: 226. e1-226. e9.

[27] Liu S, Sandner B, Schackel T, et al. Regulated viral BDNF delivery in combination with Schwann cells promotes axonal regeneration through capillary alginate hydrogels after spinal cord injury[J]. Acta Biomaterialia, 2017, 60: 167-180.

[28]朱俊卿, 洪军, 崔建忠, 等. 脂肪间充质干细胞治疗外伤性脑损伤[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(1): 71-76.

Zhu J Q, Hong J, Cui J Z, et al. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2017, 21(1): 71-76.

[29] Li X, Zheng W, Bai H, et al. Intravenous administration of adipose tissue-derived stem cells enhances nerve healing and promotes BDNF expression via the TrkB signaling in a rat stroke model[J]. Neuropsychiatric disease and treatment, 2016, 12: 1287-1293.

[30] Mastro-Martínez I, Pérez-Suárez E, Melen G, et al. Effects of local administration of allogenic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on functional recovery in experimental traumatic brain injury [J]. Brain injury, 2015, 29(12): 1497-1510.

[31] Ban J J, Yang S, Im W, et al. Neurogenic effects of cell-free extracts of adipose stem cells[J]. PloS one, 2016, 11(2): e0148691.

[32] 陈云飞, 马百涛, 薛春玲, 等. 人脂肪间充质干细胞来源的外排体促进大鼠创伤性脑损伤后神经功能恢复[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(6): 802-807.

Chen Y F, Ma B T, Xue C L et al. Basic & Clinical Medicine, 2017, 37(6): 802-807.

[33] Schwerk A, Altschüler J, Roch M, et al. Adipose-derived human mesenchymal stem cells induce long-term neurogenic and anti-inflammatory effects and improve cognitive but not motor performance in a rat model of Parkinson's disease[J]. Regenerative medicine, 2015, 10(4): 431-446.

[34] Jahromi M, Razavi S, Amirpour N, et al. Paroxetine Can Enhance Neurogenesis during Neurogenic Differentiation of Human Adipose-derived Stem Cells[J]. Avicenna journal of medical biotechnology, 2016, 8(4): 152.

[35]. Yang Q, Du X, Fang Z, et al. Effect of calcitonin gene-related peptide on the neurogenesis of rat adipose-derived stem cells in vitro[J]. PloS one, 2014, 9(1): e86334.

[36] 张爽,郑冬,马月辉.脂肪干细胞在再生医学中的应用[J]. 生物技术进展， 2015, 5(4): 291-296

Zhang S, Zheng D, Ma Y H, Current Biotechnology, 2015,5(4) 291-296

[37] 赵勇. 脂肪干细胞生物学特性及参与脊髓损伤修复研究,[D]. 南方医科大学, 2015.

Zhao Y, Bio-characteristics Research of adipose-derived mesenchymal stem cell and application in spinal cord injury [D]. Guangdong : Southern Medical University, 2015

[38] Kang JW, Kang KS, Koo HC et al ． Soluble factors-mediated immunomodulatory effects of canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cell[J].Stem Cells and Development ,2008，17(4): 681-693.

[39] Widgerow AD, Salibian AA, Lalezari S, et al. Neuromodulatory nerve regeneration: adipose tissue-derived stem cells and neurotrophic mediation in peripheral nerve regeneration. [J] Neurosci Res, 2013, 91(12):1517-1524.

[40] Lopatina T, Kalinina N, Karagyaur M, et al Adipose-derived stem cells stimulate regeneration of peripheral nerves: BDNF secreted by these cells promotes nerve healing and axon growth de novo. [J] PLoS One, 2011, 6(3):e17899.

[41] Tomita K, Madura T, Sakai Y, et al. Glial differentiation of human adipose-derived stem cells: implications for cell-based transplantation therapy[J]. Neuroscience, 2013, 236: 55-65.

[42] Kingham P J, Kolar M K, Novikova L N, et al. Stimulating the neurotrophic and angiogenic properties of human adipose-derived stem cells enhances nerve repair [J]. Stem cells and development, 2013, 23(7): 741-754.

[43] Chan J R, Cosgaya J M, Wu Y J, et al. Neurotrophins are key mediators of the myelination program in the peripheral nervous system[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001, 98(25): 14661-14668.

[44] J Salgado A, L Reis R, Sousa N, et al. Adipose tissue derived stem cells secretome: soluble factors and their roles in regenerative medicine[J]. Current stem cell research & therapy, 2010, 5(2): 103-110.

[45] Kolar MK, Kingham PJ. Regenerative effects of adipose-tissue-derived stem cells for treatment of peripheral nerve injuries. [J] Biochem Soc Trans, 2014;42(3):697-701